

# Використання коректорів метаболізму на основі мельдонію дигідрату: сучасний підхід у комбінованій терапії ішемічних захворювань серця

І.Ю. ГОЛОВАЧ, д. мед. н., професор; О.М. АВРАМЕНКО

/Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ/

## Резюме

**Использование корректоров метаболизма на основе мельдония дигидрата: современный подход в комбинированной терапии ишемических заболеваний сердца**

І.Ю. Головач, О.М. Авраменко

Статья посвящена вопросам применения миокардиальных (метаболических) корректоров на основе молекулы мельдония дигидрата в составе комбинированной терапии ишемических заболеваний сердца. Рациональное образование и использование энергии является ключевым моментом в развитии кардиальной патологии, а средства метаболического направления повышают устойчивость тканей к гипоксии и последствиям реперфузии. Таким образом, коррекция метаболизма стала одним из направлений в лечении коронарогенной сердечной недостаточности и ишемических заболеваний сердца. Необходимость применения корректоров метаболизма в кардиологической практике в настоящее время имеет весомое патофизиологическое обоснование и хорошую доказательную базу.

В статье приведены результаты более чем 250 исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения мельдония в разных клинических ситуациях. Результаты их свидетельствуют о способности данной молекулы оптимизировать внутриклеточный энергетический обмен, независимо от этиологии и локализации метаболических нарушений, что определяет возможности широкого клинического применения препаратов на основе мельдония дегидрата, а также о перспективах его применения в кардиологической и терапевтической практике.

**Ключевые слова:** миокардиальные (метаболические) корректоры, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, лечение, Метамакс

## Summary

**Administration of Meldonium Dihydrate-Based Metabolism Correctors as up-to-Date Approach to Combined Therapy of Coronary Heart Disease**

I.Yu. Holovach, O.M. Avramenko

The article covers the issues of administration of myocardial (metabolic) correctors based on molecule of meldonium dihydrate in combined therapy of coronary heart disease. Reasonable generation and use of energy is the key moment in development of cardiac pathology, and metabolism-directed medications increase tissue resistance towards hypoxia and reperfusion aftereffects. Thus, metabolism correction is one of the methods for treatment of coronarogenic heart insufficiency and coronary heart disease. The need for administration of metabolism correctors in cardiac practice has well-argued pathophysiological justification and solid evidence base. The authors cited more than 250 studies on the efficacy and safety of therapy by meldonium in various clinical situations. The results showed that meldonium molecule has the ability to optimize intracellular energetic metabolism, regardless of etiology and localization of metabolic derangements, which was important for broad clinical use of meldonium dehydrate-based drugs, as well as for its good prospects in cardiac and therapeutic practice.

**Keywords:** myocardial (metabolic) correctors, coronary heart disease, endothelial dysfunction, treatment, Metamax

Хвороби системи кровообігу займають провідне місце серед причин смертності в розвинених країнах всього світу та в Україні. Незважаючи на появу нових антиангінальних і гіпотензивних засобів, постійне вдосконалення їх фармакокінетики і фармакодинамики, навіть у осіб, що отримують регулярну терапію ішемічної хвороби серця (ІХС) і гіпертонічної хвороби, ефективність традиційних лікарських засобів є недостатньою. Тому пошук нових напрямів фармакологічної корекції коронарної і судинної патології є необхідним і актуальним.

Ключова роль тромбозу артерій серця у формуванні гострого коронарного синдрому аж до розвитку гострого інфаркту міокарда – сьогодні незаперечна. На зміну традиційним уявленням про важливість консервативного лікування коронарної патології, спрямованої на попередження ускладнень небезпечних порушень ритму, гострої серцевої недостатності, обме-

ження зони ушкодження міокарда (шляхом посилення колатерального кровотоку), в клінічну практику впроваджені радикальні методи лікування – реканалізація гілок коронарних артерій шляхом як медикаментозного впливу (тромболітична терапія), так і інвазивних втручань – черездіагностична транслюмінальна балонна або лазерна ангіопластика з постановкою стента (стеннів) або без нього.

Накопичений клінічний та експериментальний досвід вказує, що відновлення коронарного кровотоку – «двосічний меч», тобто у 30% і більше випадків розвивається синдром реперфузії, що маніфестує додатковим ушкодженням міокарда внаслідок нездатності енергетичної системи кардіоміоцита утилізувати підвищене надходження кисню, що виникає відразу після відновлення кровотоку [10, 13]. Внаслідок цього збільшується утворення вільнорадикальних активних форм кисню, здатних ушкоджувати ліпіди мемб-

ран, – перекисне окиснення ліпідів, відбувається додаткове ушкодження функціонально важливих білків, зокрема цитохромного дихального ланцюга і міоглобіну, нуклеїнових кислот та інших структур кардіоміоцитів [8, 12].

Такою є спрощена модель постперфузійного метаболічного кола розвитку і прогресування ішемічного ушкодження міокарда. У зв'язку з цим сьогодні розроблені й активно впроваджуються в практику фармакологічні препарати з протиішемічною, антигіпоксантиною, антиоксидантною і метаболічною активністю для тривалого захисту міокарда [14, 18]. Отже, терапевтичні методи лікування ІХС – як гострих, так і хронічних її форм, й надалі не втрачають своєї дієвості й значущості [22]. Для усунення симптомів захворювання застосовуються антиангінальні препарати, основні фармакологічні властивості яких пов'язані зі впливом на гемодинамічні показники, що проявляється зменшенням частоти серцевих скорочень, вазодилатацією чи поєднанням цих ефектів. Основними представниками даної групи препаратів є блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, антагоністи кальцію і пролонговані нітрати. Однак препарати, що впливають на гемодинамічні параметри, ефективні переважно у тих випадках, коли йдеться про профілактику нападів стенокардії, але фактично не захищають клітину міокарда від метаболічних змін, що є основою прогресування патологічного ішемічного каскаду [8]. Тому застосування стандартної медикаментозної терапії не завжди дозволяє досягти бажаного результату.

Одним із найбільш перспективних напрямів є застосування препаратів, що безпосередньо впливають на метаболізм ішемізованого міокарда [8, 11, 15]. Це пов'язано з тим, що в основі ішемічного ушкодження міокарда завжди лежать метаболічні порушення, незалежно від структурно-функціональних змін серцево-судинної системи, а також особливостей патофізіологічних механізмів розвитку і клінічної картини ІХС [10]. Насамперед, необхідно розмежувати поняття «метаболічна терапія» і «корекція метаболізму».

Метаболічна терапія – це лікування готовими субстратами (наприклад, глюкозо-інсуліно-калієва суміш [ГІК]), однак залишковий кровоток через уражену артерію не дозволяє доставити в ішемізовану тканину необхідну кількість субстрату для забезпечення життєздатності клітин у повному обсязі. Втім, ця мета досягається за допомогою коректорів метаболізму, що пригнічують гіперактивні ферментні системи або відновлюють активність блокованих ферментів, не виступаючи при цьому субстратами біохімічних реакцій. Тому нормалізація гомеостазу, здійснена відносно малими дозами коректорів метаболізму, і, відповідно, така терапія, що отримала назву «корекція метаболізму», відрізняється високою ефективністю. Метаболічні препарати, або як їх ще називають – міокардіальні цитопротектори або міокардіальні (метаболічні) коректори, почали використовувати в клінічній практиці відносно нещодавно [21], проте частота застосування препаратів даної групи за даними дослідження Euro Heart Survey сягає вже 7%. Необхідність застосування коректорів метаболізму в кардіологічній практиці сьогодні має вагомий патофізіологічний обґрунтування і добру доказову базу [15, 19].

Застосування коректорів метаболізму в кардіології ґрунтується на їх здатності підвищувати енергетичний статус кардіоміоци-

тів. Ще в 1963 році P.J. Randle і співавтори [20] обґрунтували теорію «глюкозо-жирнокислотного циклу», згідно з якою окиснення жирних кислот є сполученим і знаходиться в реципрокній залежності. Таким чином, у разі пригнічення окиснення жирних кислот відбувається підвищення утилізації глюкози. Експериментально встановлено, що якщо кардіоміоцитами використовуються тільки жирні кислоти, то для виробництва тієї самої кількості АТФ потрібно на 17% більше кисню. З того часу теорія «глюкозо-жирнокислотного циклу» отримала подальший розвиток, патофізіологічне підтвердження та фармакологічну підтримку у вигляді створення препаратів, мішенню дії яких є власне «глюкозо-жирнокислотний цикл» [17].

Як відомо, в нормі між поставкою кисню до кардіоміоцитів і потребою в ньому існує чітка відповідність, що забезпечує нормальний метаболізм і функціонування клітин серця. За нормальних умов основними субстратами для вироблення енергії в кардіоміоцитах є вільні жирні кислоти (ВЖК), окиснення яких забезпечує 60–80% синтезу АТФ, і глюкоза – 20–40% синтезу АТФ [14, 17]. Коронарний атеросклероз призводить до розвитку дисбалансу між доставкою кисню до кардіоміоцитів і потребою в ньому, виникає порушення перфузії міокарда і його ішемія. Нестача кисню викликає зміни метаболізму кардіоміоцитів [8]. Обмежена кількість кисню розподіляється між окисненням глюкози і ВЖК, причому активність обох шляхів метаболізму суттєво знижується (залежно від ступеня нестачі кисню). При ішемії глюкоза розщеплюється переважно шляхом анаеробного гліколізу, піруват, що при цьому утворюється, внаслідок пригнічення процесів окисного декарбоксилування переходить у лактат, що зумовлює внутрішньоклітинний ацидоз. Залишковий аеробний синтез АТФ здійснюється, в основному, за рахунок ВЖК, відбувається так званий зсув від окиснення глюкози до  $\beta$ -окиснення ВЖК. Добре відомо, що такий шлях утворення АТФ вимагає великих витрат кисню і в умовах ішемії виявляється економічно невигідним. Надлишок ВЖК і ацетил-КоА гальмує піруватдегідрогеназний комплекс і призводить до подальшого роз'єднання процесів гліколізу і окисного декарбоксилування, активації вільнорадикального окиснення [21]. Клітинний ацидоз, локальне запалення і пероксидація, порушення іонної рівноваги, зменшення синтезу АТФ лежать в основі розвитку електрофізіологічної та функціональної дисфункції міокарда. У зв'язку з цим препарати, дія яких спрямована на стабілізацію метаболізму міокарда, мають бути обов'язковим компонентом терапії ІХС [19].

Можна виділити два основні напрями метаболічної терапії при захворюваннях міокарда [12, 21]:

- оптимізація процесів утворення і витрат енергії;
- нормалізація балансу між інтенсивністю вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту.

Ґрунтуючись на патофізіологічних особливостях функціонування міокарда в умовах ішемії, до групи «кардіопротекторів» включені медикаментозні засоби, що здатні впливати на:

- клітинний метаболізм;
- іонний гомеостаз;
- структуру і функцію мембран клітин, перешкоджаючи розвитку необоротного їх пошкодження і реперфузії [12].

Розгляд фармакологічних властивостей різних груп медикаментозних препаратів, що використовуються з метою отримання

антиангінального чи протиішемічного ефектів, дозволяє зробити висновок про їх вплив як мінімум на один із вищенаведених пунктів. Сукупність даних дозволяє виділити 2 групи препаратів із кардіопротекторними властивостями: прямої дії (зменшує вираженість впливу екзо- і ендогенних чинників безпосередньо на кардіоміоцити в нормі і при патології) та непрямого (зменшують навантаження на серцевий м'яз, знижуючи таким чином вірогідність розвитку чи попереджаючи порушення метаболізму в серцевому м'язі). Додатковими градаціями в групі прямих кардіопротекторів є поділ за основними точками прикладання їх дії: ті, що моделюють функції клітинної мембрани, стабілізатори клітинної мембрани, та ті, що впливають на обмін речовин у кардіоміоциті. Прикладом лікарських засобів, що моделюють функцію клітинних мембран, є препарати групи антагоністів кальцію. Стабілізація клітинних мембран відбувається за рахунок зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, що сприяє більш ефективному використанню вуглеводів як джерела енергії, стабілізації мембран мітохондрій, лізосом. Перелік препаратів даної групи охоплює: мельдоній, токоферол, препарати супероксиддисмутази, церулоплазмін, триметазидин, фосфокреатинін.

Лікарські засоби, що впливають на обмін речовин у міокарді, проявляють свій вплив за рахунок збереження в міокарді пулу креатинфосфату, підвищення вмісту АТФ внаслідок пригнічення окиснення жирних кислот і використання як джерела енергії глюкози. До таких препаратів відносять мельдоній, триметазидин, L-карнітин, нікотинову кислоту, інсулін.

Перелік непрямих кардіопротекторів досить значний: антигіпертензивні засоби з різним механізмом дії; засоби, що впливають на реологічні властивості крові; препарати, що впливають на ліпідний обмін тощо.

Першими препаратами метаболічної спрямованості при серцево-судинних захворюваннях були засоби, що сприяли використанню й анаболізму макроергічних сполук (АТФ). Традиційно до цієї групи відносили вітаміни групи В, інозит (Рибоксин), кокарбоксілазу, інозит, препарати АТФ тощо. На певному етапі розвитку медичної науки ці препарати були досить популярними, однак досвід їх клінічного використання довів низьку ефективність такої терапії. Насамперед недостатня ефективність була пов'язана з фармакологічною необґрунтованістю даного класу лікарських засобів.

За останні роки арсенал медикаментозних засобів коректорів метаболізму значно поповнився. У кардіологічній практиці широко використовуються препарати, серед яких найвідомішими є ранолазин, мельдоній, триметазидин, тіотриазолін, L-карнітин, етилметилгідроксипіридину сукцинат (Мексикор, Мексиприм), кверцетин; в неврологічній – депротеїнізований гемодериват із крові телят (Актовегін), мексидол, тіоцетам, пірацетам (Ноотропіл), комбінований комплекс біоактивних речовин, що бере участь у енергетичному обміні (Енергостим), тощо [16, 19, 21]. Для більшості засобів проведено порівняльні дослідження і підтверджена їх клінічна ефективність. Позитивними властивостями цих засобів є відсутність небажаного гемодинамічного впливу, добра переносимість пацієнтами всіх вікових груп, спрямованість впливу на глибинні метаболічні механізми розвитку ішемії та кардіопротекції. Рациональне утворення і використання енергії постає ключовим моментом у

розвитку кардіальної патології, а засоби метаболічної спрямованості підвищують стійкість тканин до гіпоксії і наслідків реперфузії [8]. В останні роки корекція метаболізму стала одним із напрямів у лікуванні коронарогенної серцевої недостатності [14].

Неспростовні аргументи фармакологічного захисту міокарда при синдромі ішемії-реперфузії знайшли своє відображення в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо призначення метаболічної терапії пацієнтам зі стабільною стенокардією [18].

Одним із найбільш відомих представників кардіопротекторів є мельдоній [16]. Він знижує концентрацію ацилкарнітину і карнітину, обмежує транспорт і накопичення в мітохондріях активованих жирних кислот і сприяє прискоренню їх β-окиснення. Відтак зменшується вогнище некрозу міокарда, відбувається розширення периферичних і коронарних судин.

Механізм дії мельдонію дигідрату на сьогодні є розшифрованим та дозволяє пояснити численні позитивні метаболічні ефекти [2, 7]. Він оборотно гальмує гама-бутиробетаїн-гідроксилазу, внаслідок чого зменшується кількість карнітину і збільшується кількість гама-бутиробетаїну в клітині. Зниження концентрації в клітині карнітину – переносника жирних кислот – зумовлює переключення обміну речовин на отримання енергії з вуглеводів, завдяки чому здійснюється киснезберігаючий ефект мельдонію (рис. 1). Гама-бутиробетаїн викликає індукцію оксиду азоту – ендотеліального фактора вазодилатації, що виявляє численні корисні фізіологічні ефекти, які проявляються шляхом нормалізації тону судин, зменшення агрегації тромбоцитів, підвищення еластичності еритроцитів. Крім того, оксид азоту є також медіатором NO-ергічної стрес-лімітуючої системи, універсальним регуляторним чинником процесу адаптації [6]. NO регулює процес термінової та довготривалої адаптації при адекватній стрес-реакції. При надмірній стрес-реакції оксид азоту не виконує свою регуляторну роль. Мельдоній, що постає індуктором біосинтезу NO, здійснює безпосередній вплив на процес регуляції адаптації, проявляючи таким чином свою адаптогенну дію.

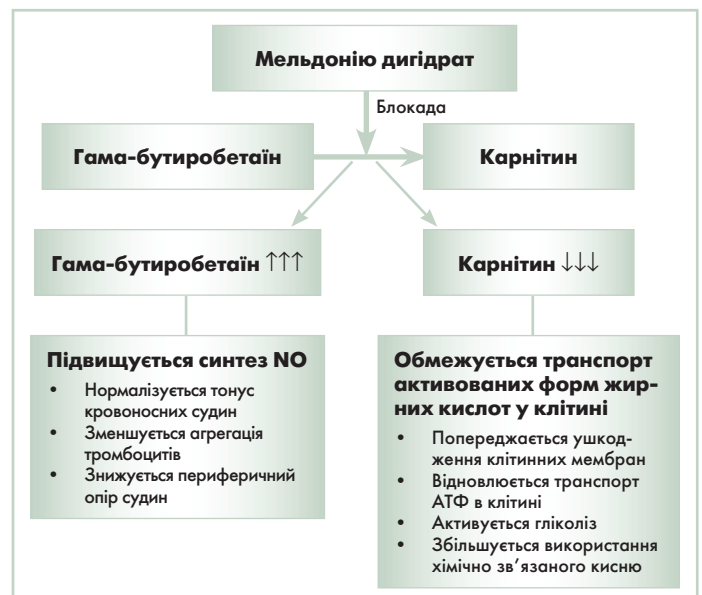


Рис. 1. Механізм дії мельдонію дигідрату (Метамаксу)

Перевагами мельдонію є те, що останній опосередковано гальмує β-окиснення вільних жирних кислот у мітохондріях, перешкоджаючи транспорту жирних кислот [7]. При цьому, на відміну від триметазидину, при прийомі мельдонію в мітохондріях не підвищується концентрація недоокиснених проміжних продуктів метаболізму жирних кислот, які, в свою чергу, в результаті активації вільнорадикальних процесів при ішемії і реперфузії можуть бути джерелом утворення токсичних ліпопероксидів [11].

Таким чином, мельдоній є метаболічно більш «чистим» препаратом, який «не засмічує» мітохондрії недоокисненими ліпідними субстратами і покращує енергетичний обмін в міокарді, що дозволяє використовувати його при хронічних формах ІХС, серцевій недостатності ішемічного генезу, корекції метаболічних порушень з боку органів-мішеней при гіпертонічній хворобі [7]. Слід врахувати, що процеси ремоделювання лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії супроводжуються змінами геометрії серця, порушенням діастолічної і систолічної функції міокарда лівого шлуночка з подальшим розвитком серцевої недостатності [9].

Необхідно зазначити, що більшість авторів розглядають препарати мельдонію не стільки як «чисті» кардіопротектори, скільки як оптимізатори метаболізму організму в цілому. Мельдоній знімає спазм судин, що відбувається без синдрому обкрадання, ймовірно, за рахунок накопичення попередника карнітину – гама-бутиробетайну. Це зумовлює збільшення концентрації оксиду азоту, що виступає відомим регулятором ендотеліальної функції. Саме ця дія може сприяти покращенню мозкового кровообігу в умовах гіпертензивного ремоделювання церебральних судин [11]. Це дозволило з успіхом використовувати мельдоній також у лікуванні дисциркуляторної енцефалопатії [2]. Автори припускають, що в умовах переважного використання глюкози нервовою тканиною механізм дії мельдонію реалізується не шляхом гальмування окиснення жирних кислот у клітинах мозку, а шляхом покращення метаболізму в скелетних м'язах і внутрішніх органах, усуваючи явища гіпоксії та стабілізуючи функцію вегетативної нервової системи.

Цікаві дослідження проведені щодо впливу мельдонію на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів із серцевою недостатністю та ІХС. Так, при оцінці функції судин методом доплерографії плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією і за станом системи NO встановлено позитивний вплив терапії зі включенням мельдонію на всі досліджувані показники [1, 13]. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу відзначалися ознаки дисфункції ендотелію судин: зменшення концентрації оксиду азоту в плазмі крові і накопичення його метаболіту в еритроцитах, зниження ендотелій-залежної вазодилатації, схильність судин до спазму, у 25% пацієнтів – виникнення вазоконстрикторних побічних реакцій у пробі з реактивною гіперемією. Включення мельдонію до складу базисної терапії серцевої недостатності зумовлювало нормалізацію NO-системи і відновлення вазорегулюючої функції ендотелію судин. Наслідком покращення ендотеліальної функції під впливом мельдонію є зниження периферичної вазоконстрикції, агрегаційної здатності тромбоцитів, покращення мікроциркуляції в тканинах [4, 16].

Таким чином, для корекції дисфункції судинного ендотелію та гальмування процесів вільнорадикального окиснення мельдоній дигідрат може бути препаратом вибору, оскільки поряд із актива-

цію мітохондріального аеробного окиснення глюкози, пригнічення синтезу карнітину зумовлює накопичення гама-бутиробетайну, здатного стимулювати рецептори до ацетилхоліну. Внаслідок цього активізується синтез оксиду азоту, що зумовлює вазопротективний і антиоксидантний ефекти мельдонію [7].

На сьогодні мельдоній дигідрат – молекула, що активно досліджується. Опубліковано результати понад 250 досліджень, присвячених вивченню ефективності та безпечності застосування мельдонію в різних клінічних ситуаціях [1, 4, 5, 7, 16]. За останні роки доказова база щодо молекули мельдонію значно розширилася (рис. 2). В 2010–2011 рр. опубліковано результати трьох багатоцентрових досліджень, у яких було досліджено ефективність і безпечність мельдонію для перорального застосування – MILSSI, MILSSII, MI&CI [3, 4].

У 2006–2009 рр. було проведено проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження MILSS I із залученням 512 хворих на ІХС (стенокардія напруги II–III функціонального класу – ФК). Дослідження проводили в 74 центрах 4 країн (Латвія, Литва, Росія, Україна).

Нещодавно завершено міжнародне багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження мельдонію – MILSS II, в якому було продемонстровано, що прийом мельдонію при лікуванні стабільної стенокардії в комбінації зі стандартною терапією призводить до істотного покращення стану пацієнтів та якості їх життя [4].

Дослідження проводилося в 37 дослідницьких центрах Латвії, Литви, Росії та України. В ньому взяло участь 278 пацієнтів з хронічною ІХС (стенокардія напруги) II–III ФК. Пацієнти отримували мельдонію дигідрат або плацебо додатково до стандартної антиангінальної терапії (блокатор β-адренорецепторів, ацетилсаліцилова кислота, статини, інгібітор АПФ). Основним об'єктивним методом вивчення толерантності пацієнтів до фізичного навантаження був метод велоергометрії.



**Рис. 2.** Доказова база молекули мельдонію: напрями, за якими проводилися дослідження ефективності мельдонію дигідрату, та досягнуті результати



Результати дослідження продемонстрували, що стандартна терапія ІХС у поєднанні з мельдонію дигідратом підвищує толерантність до фізичного навантаження, збільшує час до виникнення нападу стенокардії, збільшує час до виникнення депресії сегмента ST, покращує якість життя.

Так, у групі мельдонію середні зміни загального часу навантаження через 12 місяців терапії порівняно з вихідними даними становили  $55,05 \pm 88,01$  с порівняно з плацебо  $-0,79 \pm 68,21$  с ( $P < 0,001$ ). У популяції пацієнтів, включених до аналізу з використанням LOCF-метода, зміни загального часу навантаження через 12 місяців становили  $54,29 \pm 86,85$  с у групі мельдонію і  $1,57 \pm 68,31$  с – в групі плацебо ( $P < 0,001$ ). Середні зміни максимального навантаження, що було досягнуто, в групі пацієнтів, що отримували мельдоній, становило  $7,78 \pm 13,90$  W, водночас у групі плацебо цей показник дорівнював  $0,10 \pm 12,40$  W ( $P < 0,001$ ). До початку терапії середній час до виникнення депресії сегмента ST не менше ніж на 1 мм у групі пацієнтів, що отримували мельдоній, становив  $425,63 \pm 160,97$  с, а в групі плацебо  $-398,98 \pm 45,75$  с ( $P = 0,185$ ). Через 12 місяців лікування час до виникнення депресії сегмента ST у групі мельдонію достовірно зріс до  $483,83 \pm 193,99$  с; у групі плацебо також відзначена тенденція до росту, втім статистично недостовірна,  $-425,98 \pm 159,12$  с ( $P = 0,01$ ).

Вихідні дані щодо середнього часу виникнення нападу стенокардії у пацієнтів групи мельдонію і групи плацебо становили відповідно  $460,50 \pm 155,51$  с та  $443,29 \pm 148,23$  с. Через 12 місяців терапії у пацієнтів, що отримували мельдоній, час до виникнення нападу стенокардії достовірно зріс до  $490,50 \pm 207,27$  с. Відповідно в групі плацебо цей показник фактично не змінився  $-443,06 \pm 168,91$  с.

Важливим показником лікування є також те, що при тривалому застосуванні (12 місяців) пацієнти добре переносили мельдоній, не було виявлено статистично достовірної різниці між групами за параметрами безпеки.

Отже, результати дослідження MILSS II продемонстрували, що стандартна антиангінальна терапія в поєднанні з мельдонію дигідратом підвищує толерантність пацієнтів до фізичного навантаження, збільшує час до виникнення стенокардитичних нападів, депресії сегмента ST, покращує якість життя. В цілому результати дослідження MILSS II підтверджують і значно доповнюють існуючі уявлення про мельдоній як про коректор метаболізму, що сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження і покращенню якості життя пацієнтів з ІХС [4].

Ще одне дослідження ефективності мельдонію при захворюваннях периферичних артерій (MI&CI) також продемонструвало переваги включення його до комплексного лікування. У пацієнтів із переміжною кульгавістю через атеросклеротичне ураження судин нижніх кінцівок при курсовому застосуванні мельдонію значно зріс показник толерантності до фізичного навантаження [3].

Слід зауважити, що всі клінічні дослідження проводилися з молекулою мельдонію дигідрату, що входить до складу вітчизняного препарату Метамакс. Препарат Метамакс випускається у вигляді капсул по 250 мг, а також у вигляді ін'єкційних форм, що уможливує індивідуальний підбір різних схем із застосуванням різних дозових режимів лікування.

Особливу та найчисленнішу когорту пацієнтів з ІХС становлять хворі похилого і старечого віку, для яких важливим є, насамперед, безпечність прийому препаратів. Для пацієнтів похилого віку опти-

мальним дозовим режимом є доза 750 мг на добу, що дозволяє досягти клінічного ефекту без виникнення побічних реакцій. Рекомендована схема: 10 днів 1 ампула + 1 капсула 250 мг, далі по 1 капсулі 250 мг тричі на добу. Таке дозування забезпечує, з одного боку, дієву добову дозу без ризику виникнення побічних реакцій, з іншого – доступність лікування для пацієнтів, особливо старших вікових груп.

Незважаючи на сучасні досягнення клінічної фармакології та інтервенційної медицини в комплексній терапії ІХС, існує численна гетерогенна популяція пацієнтів, у яких не вдається повною мірою досягти адекватного контролю симптомів ІХС. Препарати метаболічної спрямованості, що позитивно впливають на вираженість симптомів захворювання і покращують соціальні функції пацієнтів, сьогодні постають невіддільним компонентом комплексної терапії ІХС.

Проведені дослідження щодо мельдонію дигідрату свідчать про багатогранність його фармакодинаміки, зумовлену здатністю цієї молекули оптимізувати внутрішньоклітинний енергетичний обмін, незалежно від локалізації метаболічних порушень і їх етіології, що визначає можливість широко клінічного застосування препаратів на основі мельдонію дигідрату, а також свідчить про перспективи його використання в кардіологічній і терапевтичній практиці.

## Література

1. Гейченко В.П., Курятя А.В., Мужиль О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболитического ряда милдронатом // Рос. кардиол. журн. – 2005. – №4. – С. 68–72.
2. Дамулин И.В., Коберская Н.П., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование // Кардиол. журн. – 2006. – №1. – С. 1–6.
3. Дзерве В. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI // Ліки України. – 2010. – №8 (144). – С. 99–101.
4. Дзерве В. Эффективность милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Здоров'я України. – 2010. – №7 (236). – С. 24–25.
5. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2000. – №6. – С. 32–36.
6. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 992–1006.
7. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией // Рос. кардиол. журн. – 2010. – №4 (84). – С. 158–168.
8. Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., Мишанин Г.И. и др. Выбор метаболитической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца // Новости медицины и фармации. – 2010. – №7 (320). – С. 8.
9. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Мед. новости. – 2008. – №11. – С. 7–13.
10. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиоцитопroteкция: возможности метаболитической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // Укр. мед. часопис. – 2001. – №3 (23). – С. 5–11.
11. Приходько В.Ю., Микроруло И.Р., Масленникова Н.А. Метаболическая терапия в клинической практике: выбор оптимального препарата // Мистецтво лікування. – 2011. – №1 (77). – С. 80–85.
12. Садовникова И.И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности // РМЖ. – 2009. – Т. 17, №18. – С. 72–75.
13. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // Рос. фармакогерия в кардиологии. – 2007. – №3. – С. 10–14.
14. Cargnoni A., Pasini E., Cecconi C. et al. Insight into cytoprotection with methabolic agents // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 40–48.
15. Chierchia S.L., Fragasso G. Metabolic management of ischaemic heart disease // Eur. Heart J. – 1993. – Vol. 14, Suppl G. – P. 2–5.
16. Dzerve V., Matison D., Kukulis I. et al. Milronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (the first report) // Sem. Cardiol. – 2005. – Vol. 11 (2). – P. 56–64.
17. Fraay K.N. The glucose-fatty acid cycle: a physiological perspective // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – Vol. 31 (Pt 6). – P. 1115–1119.
18. Inglis S., Stewart S. Metabolic therapeutics in angina pectoris: history revisited with perhexiline // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. – 2006. – Vol. 5 (2). – P. 175–184.
19. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634–641.
20. Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus // Lancet. – 1963. – Vol. 13 (7285). – P. 785–789.
21. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz. – 2002. – Vol. 27 (7). – P. 621–636.
22. Thadani U. Current medical management of chronic stable angina // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 9, Suppl. 1. – S11–S29.